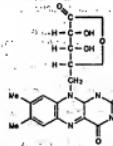


10% Pd/C in MeOH and then reacted with 4,4'-dimethoxytrityl chloride to give 2'-deoxymethoxy deriv. (II; $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, DMT = 4,4'-dimethoxytrityl). Amidation of the latter with $(\text{H}_2\text{NCH}_2)_2$ to give II ($R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$) followed by amidation with EDTA tri-Et ester *N*-hydroxysuccinimide ester gave III ($R^2 = \text{R}^3$).

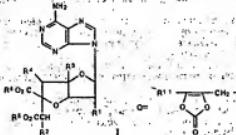
M-36384 Preparation of riboflavin lactone as a precursor for vitamin B₂ acid. Tachibana, Kyoshi; Takahashi, Miltunio; Matoba, Yasuhiro; Yamauchi, Shin; Sada, Norimasa; Toda, Toku (Hakusui Chemical Industry, Ltd.) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01,132,586 [89,132,586] (Cl. C07D47/14), 25 May 1989, Appl. 87/290,822 27 Nov 1987. The title compd. (I) is prep'd. A



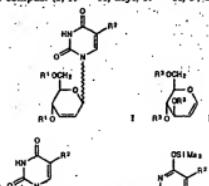
soln. of vitamin B₂ acid and DCC in BuOH was stirred 1 h at 55° in the dark to give 78% I. I was prep'd. in 24.6-69.2% yield by varying

reaction condition or using H_2SO_4 instead of DCC.

[112] 363852 Preparation of griseofulvic acid diester derivatives for treatment of glaucoma. Kaneko, Masakatsu; Kimura, Minako; Yamamoto, Makoto; Yokoyama, Tomihisa; Tamaki, Mitsuaki; Sankyo Co., Ltd.: Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01,145,835 [89,146,895] (C1) C07H19/18, 03 Jun 1989, Appl. 87/305,193, 02 Dec 1987; 15 p. The title compds. [I; R¹, R² = H, unprotected



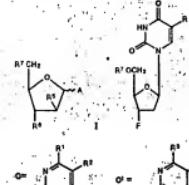
112-36386 Preparation of 1-[2',3'-dideoxythoxy-*n*-acetyl-*n*-acetyl]uracil derivatives as radiosensitizers, anticancer agents, and antiviral agents. Suzuki, Toshimitsu; Sakaguchi, Shoichi; Myata, Yoshuki; Mori, Tomoyuki (Pola Chemical Industries, Inc.) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01,139,596 [89,139,596 (C1) C07H19/073], 01 Jun 1989; Appl. 87/256,841, 25 Nov 1987; 9 pp. The title compound (I; R₁ = H, acyl; R₂ = H, F, Cl, Br, Me, NO₂)



useful as radiosensitizers, anticancer agents, and antiviral agents, are prepd. by condensation of D-glucal derivs. (II; R³ = acyl) with substituted silylated uracil derivs. (III or IV) followed optionally by acylation. Thus, a reaction product of uracil with MeC(OSiMe₃):NSiMe₃ was

dissolved in MeCN and tri-O-acetyl- β -D-glucal was added followed by NaCl dropwise. The mix. was allowed to react to give 75.5% I (R = Ac, R' = H) which was treated with NaOMe in MeOH to give 78.30% I' (R = R' = H). Likewise I showed LD₅₀ values of 700–1250 mg/kg i.p. or i.v. After 14 days from the administration to mice when 1/10 i.m. LD₅₀ values was administered to mice transplanted with Ehrlich's ascites carcinoma, I gave *av.* no. of survival days of 21.4–26.4 vs. 19.0 for the control. I *in vitro* at 10⁵ µg/mL inhibited the infection of vero cells (monkey kidney cells) with herpes simplex virus type I.

112: 36387b Preparation of D-arabino- and ribofuranosylpurine and pyrimidine nucleosides for treatment of retrovirus infections. Aktieselskabet Atlas Jpn., Kokai Tokkyo Koho JP 01,151,598 [89,151,595] (Cl. C07H19/067), 14 Jun 1989, SE Appl. 87/4,298 03 Nov 1987; 21 pp. The title nucleoside [I; A = Q, Q₁ = R] is



11:2 36388. Preparation of radiolabeled pyrimidine nucleosides and nucleotides for DNA sequencing. D. G. Hanes, C. E. Kortes, and J. A. Janisch. (FCC) U.S. Appl. No. 89-07168 (C1 C07H 1/00), 10 Aug 1989. U.S. Appl. No. 150,133, 29 Jan 1988; 14 p. The title compound, useful for DNA sequencing, is a radiolabeled pyrimidine nucleoside or nucleotide containing a Hg^{2+} -iodine label. The Hg-Io structure is a prep. containing a Hg^{2+} -iodine label. The molar amounts of the dissolved radioactive iodide ion and iodogen, the molar amounts of the nucleoside or nucleotide and the iodogen being in excess of the amount of the Hg-Io structure. The Hg-Io structure is a complex including the halomercury(pyrimidine)nucleoside or nucleotide from the salts, the salts, 5-(Chloromercuri)-2'-deoxyuridine prep. from 2'-deoxyuridine.

and Hg(OAc)_2 and NaCl was treated with iodogen and Na^{131}I in H_2O at room temp. for 2 h to give 5,1'-5-iodido-2'-deoxyuridine (112; 36.85%). Substitution at azole ring of ribonucleosides by iodine has been described previously for synthesis of ribonucleoside poly- β -polyphosphates.¹⁰ Purinyl P.; Krasikai, A. A.; Belousov, P.; Papchikin, A. V.; Yakimova, I. A. (Kuban'By State University, Institute of Molecular Biology, Academy of Sciences of U.S.S.R.) SU 1491782 (CL C07H 1/00) 1989; Appl. 4,105,923, 08 Aug 1986; From *Zhurnal Izobretenii i Otkrytii*, 1988, No. 10, p. 18.

112. 363909. Preparation of cyclopentenylpyrimidine and -purine derivatives as antiviral and antitumor agents. Marquez, V. E.; Driscoll, J. S. (United States Dept. of Health and Human Services, U. S. Pat. Appl. US 307,115 15 Jul 1988; Appl. 31 Jan 1989; p. A variety of substituted purine and pyrimidine compounds, e.g., 2-alkyl-6-alkoxy-9-alkylpurine, 2-alkyl-6-alkoxy-9-alkyl-6H-purine analogs, (II) $R_1 = R_2 = OH$; B = $Q-Q'$; etc; X = N or C; $R_3 = Cl$; $N_1 = OH$, which have potent antiviral and antitumor, and cancer cell differentiating activity, are prepared via condensation of a cyclopentenyl tosylate II ($T_1 = 4-MeC_6H_4SO_2$) with

⑫ 公開特許公報 (A) 平1-132586

⑬ Int.Cl.⁴C 07 D 475/14
// A 61 K 31/525

識別記号

AD J

府内整理番号

8829-4C
7375-4C

⑭ 公開 平成1年(1989)5月25日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 リボフラビン誘導体

⑯ 特願 昭62-290822

⑰ 出願 昭62(1987)11月17日

⑱ 発明者 立花 精	京都府京都市左京区下鴨泉川町50
⑱ 発明者 高橋 滉直	大阪府枚方市東香里2丁目9番6号
⑱ 発明者 的場 康浩	大阪府岸和田市百舌鳥梅北町3丁125番105号
⑱ 発明者 山内伸	大阪府茨木市大住町1-26
⑱ 発明者 佐田紀真	大阪府高石市東羽衣7丁目3番17号
⑱ 発明者 戸田徳	大阪府枚方市村野東町46-19
⑲ 出願人 白水化学工業株式会社	大阪府大阪市大淀区豊崎3丁目9番7号
⑳ 代理人 弁理士 青山 薫	

明細書

青阻害活性を有するビタミンB₂酸となる新規なり

1.発明の名称

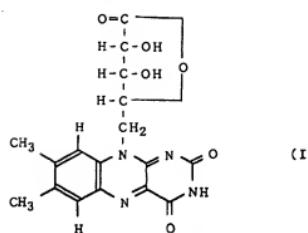
リボフラビン誘導体

ボフラビン誘導体に関する。

従来の技術

2.特許請求の範囲

担子菌 (Basidiomycetes) の1種であるスエヒロタケ (Schizophyllum commune) によって産生されるフタビン誘導体である次式(I'):

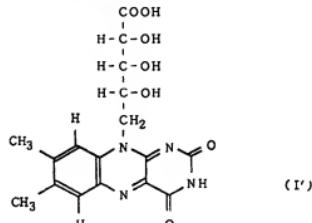


で表わされるリボフラビン誘導体。

3.発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、生体内で加水分解されて種々の微生物に対する生理活性、特に赤潮の本体をなすシャトネラ・アンティカ (Chattonella antiqua) の生



で表わされる7,8-ジメチル-10-(2,3,4-トリヒドロキシ-4-カルボキシブチル)イソアロキサン(以下、ビタミンB₂酸という)は、種々の微生物で生理活性を示すだけでなく(タチバナ (S. Tachibana)、ムラカミ (T. Murakami)、モ

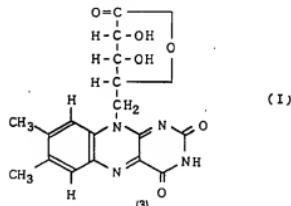
レキュラー・アンド・セルラー・バイオケミストリー(Molecular and Cellular Biochem.)、第51巻、第149頁(1983年)】、赤潮の本体をなすシヤトネラ・アンテイカの生育を極めて低濃度($1\text{mg}/\ell$)で著しく阻害することが知られている〔古誠、立花、醸酵工学、第63巻(第2号)、第137頁(1985年)〕。

発明が解決しようとする問題点

本発明は、このようなビタミンB₂酸を有する新規なリボフラビン誘導体を提供するためになされたものである。

問題点を解決するための手段

即ち本発明は、次式(I)：



5 mLを、攪拌器を備えた三つ口反応容器(30mL)内に入れ、光を遮断した状態で、攪拌下、室温で18時間反応をおこなつた。

反応混合物を中圧分取クロマトグラフィー処理(ODSカラム：10×300、移動相： $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ 系)に付すことによつて、ビタミンB₂酸ラクトンを 6.8 mg ($1.8 \times 10^{-5}\text{ mmol}$)得た(収率69.2%)。

実施例2

ビタミンB₂酸 9.8 mg ($2.4 \times 10^{-5}\text{ mmol}$)、過硫酸 0.5 mL およびメチルアルコール 5 mL を、攪拌器を備えた三つ口反応容器(30mL)内に入れ、光を遮断した状態で攪拌下、室温で反応を2時間おこなつた。

反応混合物を実施例1と同様の処理に付すことによつて、ビタミンB₂酸ラクトンを 2.2 mg ($5.9 \times 10^{-6}\text{ mmol}$)得た(収率24.6%)〔この場合、ルミフラビンも 3.8 mg ($1.5 \times 10^{-5}\text{ mmol}$)得られた〕。

実施例3

で表わされるリゴフラビン誘導体に関する。

式(I)で表わされる化合物(以下、ビタミンB₂酸ラクトンという)の製造方法は特に限定的ではないが、好適な方法はビタミンB₂酸をエステル化剤、例えばN,N'-ジシクロヘキシカルボジイミド等の脱水剤または濃硫酸、濃塗酸等の硫酸、芳香族スルホン酸等の有機酸等を用いて分子内エステル化させる方法である。

この場合、通常、ビタミンB₂酸は $0.1\sim 1.0\text{ mmol}/\ell$ のアルコール溶液として使用し、反応温度は室温~ 120°C とする。

ビタミンB₂酸ラクトンはビタミンB₂酸に比べて、水に対する溶解性はほとんど変わらないが、脂溶性がやや高く、特にアルコール等の有機溶剤に対する溶解性が高い。

以下、本発明を実施例によつて説明する。

実施例1

ビタミンB₂酸 1.06 mg ($2.6 \times 10^{-5}\text{ mmol}$)、N,N'-ジシクロヘキシカルボジイミド 1.2 mg ($5.8 \times 10^{-5}\text{ mmol}$)およびn-ブチルアルコール

攪拌器を備えた三つ口反応容器(50mL)内にビタミンB₂酸 2.05 mg ($5.0 \times 10^{-5}\text{ mmol}$)、N,N'-ジシクロヘキシカルボジイミド 1.5 mg ($7.3 \times 10^{-5}\text{ mmol}$)およびn-ブチルアルコール 2.0 mL を入れ、浴槽上(55°C)において、光を遮断した状態で攪拌下で約1時間反応をおこなつた。

反応混合物を濃縮した後、冷暗所内に放置し、晶出したビタミンB₂酸ラクトンを 14.5 mg ($3.9 \times 10^{-5}\text{ mmol}$)収取した(収率78%)。

実施例4

光を遮断した状態で、反応容器内にビタミンB₂酸 1.00 mg ($2.45 \times 10^{-4}\text{ mmol}$)を入れ、定温恒温器内において $50\sim 150^\circ\text{C}$ で数時間~數十時間加熱脱水をおこなつた。反応は定量的に進行した。

生成物を再結晶処理に付してビタミンB₂酸ラクトンを 6.0 mg 得た。

上記の実施例で得られたビタミンB₂酸ラクトンのUVスペクトル、IRスペクトル、¹H-NMRスペクトルおよび¹³C-NMRスペクトルをそれぞれ

れ第1図、第2図、第3図および第4図に示す。

発明の効果

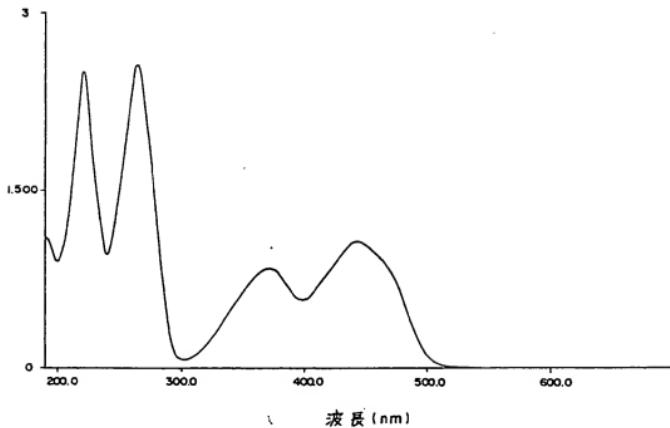
本発明によるビタミンB₂酸ラクtonは加水分解をうけてビタミンB₂酸活性を有するので、医薬品の分野等において有用なだけでなく、赤潮の防除剤としても利用可能な化合物である。

4. 図面の簡単な説明

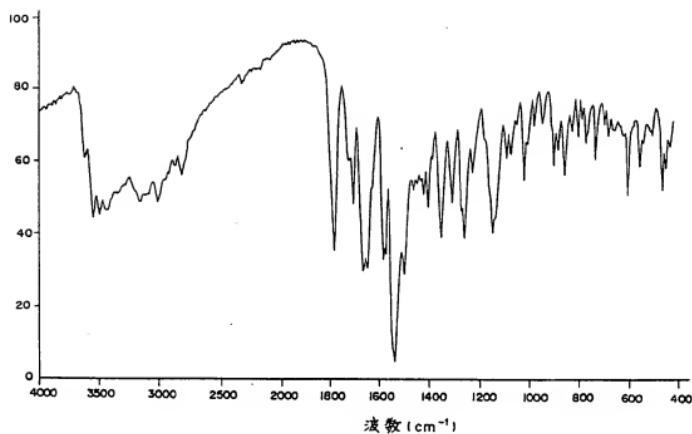
第1図、第2図、第3図および第4図はそれぞれビタミンB₂酸ラクtonのUVスペクトル、IRスペクトル、¹H-NMRスペクトルおよび¹³C-NMRスペクトルである。

特許出願人 白水化学工業株式会社
代理人 青山 保 2名

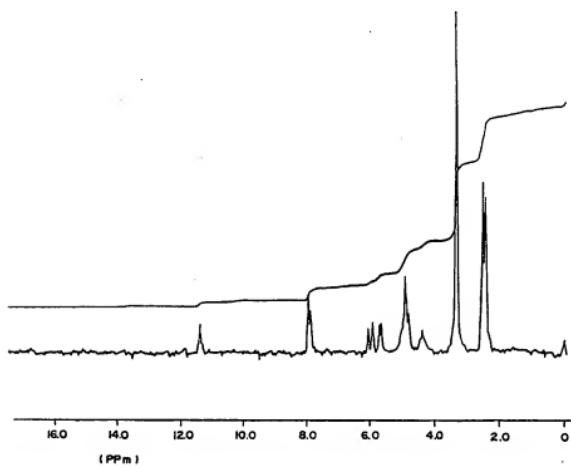
第1図



第2図



第3図



第4図

